

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



11 N.º de publicación: **ES 2 081 747**

21 Número de solicitud: 9301917

51 Int. Cl.⁶: C07D 495/04

A61K 31/40

//C07D 243/24, C07D 243/12

C07D 209/20, (C07D 495/04

C07D 209:00, C07D 233:00)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **07.09.93**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.96**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.03.96

71 Solicitante/s:

**Laboratorios del Dr. Esteve, S.A.
Av. de la Mare de Déu de Montserrat, 221
Barcelona, ES**

72 Inventor/es: **Torrens Jover, Antonio;**

**Mas Prio, José y
Frigola Constansa, Jordi**

74 Agente: **No consta**

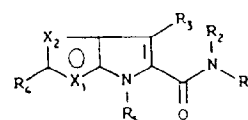
54 Título: **Amidas derivadas de tienopirroles, su preparación y su aplicación como medicamentos.**

57 Resumen:

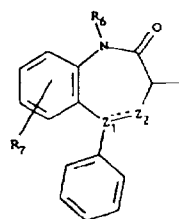
Amidas derivadas de tienopirroles, su preparación y su aplicación como medicamentos.

Compuestos de fórmula general (I), donde: X₁ y X₂, diferentes, corresponden a carbono o azufre, indistintamente; R₁ representa compuestos de fórmula (Ia) o (Ib); R₂ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆; R₃ y R₄ son hidrógeno, alquilo, halógeno, hidróxilo, alcoxilo, ciano o nitro indistintamente; R₅ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, aralquilo, alcoxicarbonilo, fenilalquiloxycarbonilo, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, alquiloxialquilo o hidroxycarbonilalquilo; R₆ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, hidroxycarbonilalquilo, alcoxicarbonilo o alcoxicarbonilalquilo; R₇ es hidrógeno, alquilo o halógeno; R₈ es 3-indolilmetilo, hidroxycarbonilalquilo o benciloxycarbonilalquilo; R₉ es hidróxilo o nitrógeno unido a R₁₀ y R₁₁; R₁₀ y R₁₁ son independientemente, hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, preferentemente n-pentilo o hidroxycarbonilalquilo; -Z₁ -Z₂ representa C=N- o N-C=O.

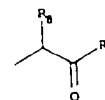
Su procedimiento de preparación, consistente en reaccionar derivados carboxílicos con aminas racémicas en disolventes orgánicos anhidro o hidratados, sus sales fisiológicamente aceptables, como medicamentos destinados al tratamiento, entre otros, de las disfunciones intestinales.



(I)



(Ia)



(Ib)

ES 2 081 747 A1

DESCRIPCION

Amidas derivadas de tienopirroles, su preparaci3n y su aplicaci3n como medicamentos.

La presente invenci3n trata de nuevos compuestos derivados de tienopirroles y sus sales fisiol3gicamente aceptables que son 3tiles como medicamentos.

Antecedentes de la invenci3n

Es bien conocida la hormona peptidica colecistoquinina (CCK) localizada en el aparato digestivo y en el cerebro. En la literatura cientifica se han descrito antagonistas de CCK, tanto peptidicos como no peptidicos.

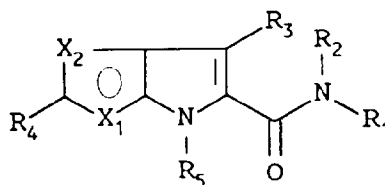
En los 3ltimos a3os la investigaci3n en el campo de los antagonistas de colecistoquinina (CCK) ha adquirido gran relevancia (Bock, M.G. Drugs of the Future 1991, 16, 631). La b3squeda de antagonistas selectivos del receptor perif3rico CCK-A frente al receptor central CCK-B ha conducido a la obtenci3n de varios compuestos no peptidicos. Entre todos los compuestos sintetizados no peptidicos el devazepide (L-364, 718; MK-329), (Evans, B.E.; Bock, M.G.; Rittle, K.E.; DiPardo, R.M.; Whitter, W.L.; Veber, D.F.; Anderson, P.S.; Freidinger, R.M. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1986, 83, 4918.) ha resultado ser el antagonista del receptor perif3rico (CCK-A) m3s potente descrito hasta la fecha. Tambi3n cabe mencionar por su importancia los derivados del 3cido indol-2-carboxilico con actividad antagonista de colecistoquinina, citados en R.M. Freidinger, Med. Res. Rev., 1989, 9, 271; A.M. Nadzan, J.F. Kerwin, Ann. Rep. Med. Chem., 1991, 26, 191; J.F. Kerwin, Drugs Fut., 1991, 16, 1111; A.S. Dutta, Adv. Drug Res., 1991, 21, 145.

Descripci3n de la invenci3n

Los compuestos objeto de la presente invenci3n pueden ser igualmente utilizados en la industria farmac3utica como intermediarios y para la preparaci3n de medicamentos. Estos compuestos presentan actividades farmacol3gicas interesantes, en particular han demostrado ser antagonistas de la colecistoquinina (CCK). Tambi3n poseen un elevado nivel de selectividad CCK-A frente a CCK-B, apreci3ndose una actividad "in vivo" diez veces superior al devazepide, compuesto de referencia por ser el antagonista del receptor perif3rico CCK-A descrito hasta la fecha.

Los compuestos objeto de la presente invenci3n poseen propiedades 3tiles en el tratamiento de las disfunciones de la secreci3n g3strica, de la regulaci3n del apetito, de la motilidad gastrointestinal, de la secreci3n pancre3tica, de los sistemas dopamin3rgico y serotonin3rgico, as3 como en el tratamiento con morfina y otros opi3ceos analg3sicos por producir potenciaci3n de estas sustancias.

La presente invenci3n se refiere a compuestos de f3rmula general (I):

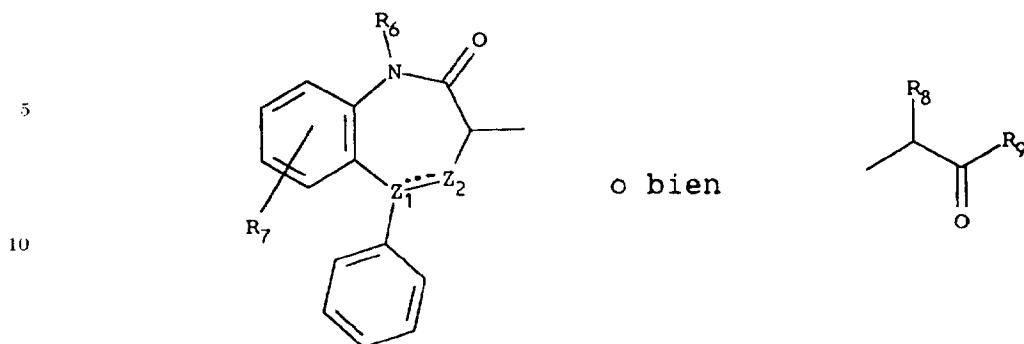


(I)

y sus sales fisiol3gicamente aceptables, f3rmula en la cual:

- X1 y X2 representan un 3tomo de carbono (C) o un 3tomo de azufre (S), siendo X1 azufre cuando X2 es carbono y siendo X2 azufre cuando X1 es carbono.

- R1 representa:



- 15 - R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de C₁-C₆
- R₃ y R₄ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un radical alcoxilo, un radical ciano o un radical nitro.
- 20 - R₅ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de C₁-C₆, un radical arilo, un radical aralquilo, un radical alcóxicarbonilo, un radical fenilalquiloalcoxycarbonilo, un radical alquil-sulfonilo, un radical fenilsulfonilo, un radical alquiloalquilo o un radical hidroxycarbonilalquilo.
- 25 - R₆ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de C₁-C₆, un radical hidroxycarbonilalquilo, un radical alcóxicarbonilo o un radical alcóxicarbonilalquilo.
- R₇ representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxilo o un átomo de halógeno.
- 30 - R₈ representa un grupo 3-indolilmetilo, un radical hidroxycarbonilalquilo o un radical benciloxycarbonilalquilo.
- R₉ representa un radical hidroxilo o un átomo de nitrógeno que puede estar unido a otros dos radicales R₁₀ y R₁₁.
- 35 - R₁₀ y R₁₁ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de C₁-C₆, preferentemente n-pentilo o un radical hidroxycarbonilalquilo.

40 - Z₁ ----- Z₂ representa un radical $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C=N-} \\ \diagdown \end{array}$ o un radical $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N-C=O} \\ \diagdown \end{array}$;

45 Algunos de los nuevos compuestos pueden obtenerse como isómeros ópticos o racematos, dependiendo del producto de partida o del procedimiento. Los racematos obtenidos pueden ser resueltos obteniéndose los enantiómeros utilizando ácidos ópticamente activos a fin de formar sales diastereoméricas que se pueden separar por sus diferentes solubilidades, utilizando la recristalización en un disolvente ópticamente activo o bien mediante microorganismos.

Los nuevos derivados de fórmula general (I) pueden ser preparados según los métodos siguientes:

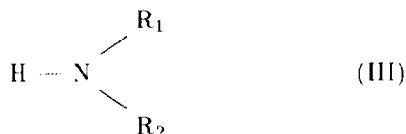
50 Por reacción de un derivado de ácido carboxílico de fórmula general (II):



60 (II)

en la cual X₁, X₂, R₃, R₄ y R₅ tienen la significación indicada anteriormente, e Y es un átomo de halógeno.

un grupo azido (-N₃), un grupo imidazol-1-ilo, un grupo O-CO-R₁₂, pudiendo R₁₂ ser un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo, preferentemente sustituido por uno o varios halógenos, o un grupo OR₁₃ donde OR₁₃ representa un grupo aromático de uno o dos anillos sustituidos por uno o varios átomos de halógeno o radicales nitro, siendo preferentes los grupos 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, benzotriazol-1-ilo, o bien un grupo N-succinimida con una amina racémica u ópticamente activa de fórmula general (III):



en la cual R₁ y R₂ tienen la significación indicada anteriormente, para obtener compuestos de fórmula (I) racémicos u ópticamente activos.

En particular se puede proceder de la manera siguiente:

Un compuesto de fórmula (III) se disuelve en 5-50 volúmenes de un disolvente orgánico anhidro o hidratado, como por ejemplo un hidrocarburo clorado tal como el diclorometano o el cloroformo, un éter lineal o cíclico como el 1,2-dimetoxietano, el tetrahidrofurano o el dioxano, un disolvente polar aprótico tal como la piridina, el dimetilsulfóxido o la dimetilformamida o cualquier otro disolvente adecuado para efectuar una reacción de condensación o también una mezcla apropiada de dos o más de estos disolventes, y se le añade de uno a dos equivalentes de un agente acilante de fórmula (II), en la cual X₁, X₂, R₃, R₄ v R₅ tienen la significación indicada anteriormente siendo Y:

- un halógeno, preferentemente un átomo de cloro,

- un grupo azido (-N₃),

- un grupo imidazol-1-ilo,

- un grupo -O-CO-R₁₂ en el cual R₁₂ tiene la significación indicada anteriormente,

- un grupo de fórmula -O-R₁₃ en el cual R₁₃ tiene la significación indicada anteriormente, siendo preferentes los grupos 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, benzotriazol-1-ilo y la N-succinimida. Los dos últimos grupos pueden ser preparados por reacción de un ácido carboxílico de fórmula general (II) en la cual X₁, X₂, R₃, R₄ y R₅ tienen la significación indicada anteriormente siendo Y un grupo hidroxilo, con el 1-hidroxibenzotriazol o la N-hidroxisuccinimida, respectivamente, en presencia de una carbodiimida como por ejemplo la dicitclohexilcarbodiimida, la diisopropilcarbodiimida o la 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida.

A continuación se añade la misma cantidad estequiométrica de una base mineral u orgánica tal como una amina alifática, preferentemente la trietilamina o la N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura de ebullición de la mezcla durante un periodo comprendido entre diez minutos y varias horas, siendo el periodo comprendido entre los treinta minutos y las tres horas suficiente en general para asegurar que la reacción sea completa. El medio de reacción puede ser eventualmente diluido con alguno de los disolventes citados anteriormente siendo a continuación tratado sucesivamente con una disolución diluida de un ácido mineral, como por ejemplo ácido sulfúrico, un ácido halohídrico, preferentemente ácido clorhídrico o ácido acético, seguido de una disolución de bicarbonato sódico u otra base de similares características y finalmente agua. Después de evaporar el disolvente el producto es generalmente purificado por cromatografía en columna de sílica o por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) seguido eventualmente de recristalización.

Otra posibilidad consiste en utilizar como reactivo acilante una mezcla del ácido carboxílico de fórmula general (II) en la cual X₁, X₂, R₃, R₄ y R₅ tienen la significación indicada anteriormente siendo Y un grupo hidroxilo, con una carbodiimida como por ejemplo la dicitclohexilcarbodiimida, la diisopropilcarbodiimida o la 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida.

Cualquier otro procedimiento conocido para la formación "in situ" de un reactivo de fórmula general (II) utilizable para formar una función amida o urea es también objeto de la presente invención.

Los ácidos carboxílicos de fórmula general (II) han sido preparados según los métodos descritos en la bibliografía, como por ejemplo: J. Org. Chem., 1964, 29, 2160; J. Heterocycl. Chem. 1984, 21, 215.

Las aminas de fórmula general (III) racémicas u ópticamente activas han sido preparadas según los métodos descritos en la bibliografía, como por ejemplo: J. Org. Chem., 1987, 52, 955; Justus Liebig Ann. Chem., 1972, 66, 763; J. Med. Chem., 1991, 34, 3351.

Ejemplo 1

10 *2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.*

En un matraz seco, bajo atmósfera de nitrógeno, se introduce una disolución de 3-amino-2,3-dihidro-5-fenil-1-metil-1H-benzodiazepin-2-ona (2,20 g, 8,4 mmol) en 100 ml de cloruro de metileno anhidro. Se añaden 1,62 g (8,8 mmol) del cloruro de ácido tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. A continuación se adiciona gota a gota la trietilamina (2,4 ml, 17,2 mmol) y el avance de la reacción se controla mediante cromatografía en capa fina. Una vez ha desaparecido el producto de partida (aproximadamente después de seis horas de reacción) se adiciona cloruro de metileno (100 ml) y la disolución resultante se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1N (100 ml), una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se seca y evapora y el residuo obtenido se recristaliza en etanol para dar 2,64 g (76 %) de un sólido microcristalino. Pf = 261-263°C.

IR (KBr): 3245, 1687, 1628, 1543, 1498 cm⁻¹.

25 EM (termospray): 414 (M+1).

Ejemplo 2

30 *(3S)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.*

Operando de manera idéntica al ejemplo 1 a partir del canforsulfonato de la 3-(S)-3-amino-2,3-dihidro-5-fenil-1-metil-1H-benzodiazepin-2-ona (1,63 g, 4,0 mmol) cloruro del ácido tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico (0,74 g, 4,0 mmol) y trietilamina (2,8 ml, 20,0 mmol) se obtiene 1,17 g (73 %) de un sólido amorfo. Pf = 165-168°C. [α_D] = -122°; c = 1,0 (acetonitrilo).

35 IR (KBr): 3408, 1682, 1638, 1542, 1497 cm⁻¹.

EM (termospray): 414 (M+1).

40 Ejemplo 3

(3R)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Operando de manera idéntica al ejemplo 2 a partir del canforsulfonato de la 3-(R)-3-amino-2,3-dihidro-5-fenil-1-metil-1H-benzodiazepin-2-ona se obtiene un sólido amorfo. Pf = 165-168°C. [α_D] +124°; c = 1,15 (acetonitrilo).

IR (KBr): 3408, 1682, 1638, 1542, 1497 cm⁻¹.

50 EM (termospray): 414 (M+1).

Ejemplo 4

55 *2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[2,3-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.*

Una mezcla de 3-amino-2,3-dihidro-5-fenil-1-metil-1H-benzodiazepin-2-ona (2,04 g, 7,72 mmol), ácido tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico (1,44 g, 7,72 mmol), clorhidrato de 3-(3-dimetilamino)propil-1-etil carbodiimida (2,0 g, 10,4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (2,1 g), trietilamina (2,4 ml, 17,2 mmol) y cloruro de metileno (150 ml) se mantiene bajo agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye en cloruro de metileno (150 ml) y la disolución resultante se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1N (100 ml), una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se seca y evapora y el residuo obtenido se recristaliza en etanol para dar 1,92 g

(60 %) de un sólido microcristalino. Pf = 275-277°C.

IR(KBr): 3431, 3228, 1686, 1623, 1542, 1492 cm⁻¹

5 EM (termospray): 414 (M+1)

Ejemplo 5

(3S)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[2,3-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10 Operando de manera idéntica al ejemplo 1 a partir del canforsulfonato de la 3-(S)-3-amino-2,3-dihidro-5-fenil-1-metil-1H-benzodiazepin-2-ona (2,45 g, 6,0 mmol) cloruro del ácido tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico (1,10 g, 6,0 mmol) y trietilamina (4,2 ml, 30,0 mmol) se obtienen 1,55 g (63 %) de un sólido amorfo. Pf = 173-177°C. [α_D] = -90,2°; c = 1,05 (acetonitrilo).

15 IR (KBr): 3408, 1682, 1636, 1540, 1517 cm⁻¹.

EM (termospray): 414 (M+1).

20 Ejemplo 6

(3R)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[2,3-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25 Operando de manera idéntica al ejemplo 1 a partir del canforsulfonato de la 3-(R)-3-amino-2,3-dihidro-5-fenil-1-metil-1H-benzodiazepin-2-ona, cloruro del ácido tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico y trietilamina se obtiene un sólido amorfo. Pf = 174-178°C. [α_D] = +89,6°; c = 1,0 (acetonitrilo).

EM (termospray): 414 (M+1).

30 Ejemplo 7

5-Fenil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-3-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona.

35 Operando de manera idéntica al ejemplo 1 a partir de la 3-amino-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (1,01 g, 3,6 mmol), cloruro del ácido tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico (0,70 g, 3,8 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmol) se obtienen, tras recristalización en etanol 0,61 g (78 %) de un sólido microcristalino. Pf = 331-333°C.

40 IR(KBr): 3245, 1708, 1622, 1544, 1492, 1390 cm⁻¹

EM (termospray): 430 (M+1)

Ejemplo 8

45 *Ester bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-glutámico di-n-pentilamida.*

50 Operando de manera idéntica al ejemplo 1 a partir del clorhidrato del ácido (R,S)-glutámico τ -benciléster di-n-pentilamida (2,5 g, 6,0 mmol), cloruro del ácido tieno[3,2-b]-5-carboxílico (1,1 g, 6,0 mmol) y trietilamina (2,1 ml, 15,0 mmol) se obtienen, tras purificación por cromatografía en una columna de sílica, utilizando cloroformo como eluyente, 2,33 g (74 %) de un sólido amarillo. Pf = 87-88°C.

IR (KBr): 3240, 1735, 1629, 1560 cm⁻¹.

55 EM (termospray): 525 (M+1).

Ejemplo 9

Ester bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(S)-glutámico di-n-pentilamida.

60 Operando de manera idéntica al ejemplo 8 a partir del clorhidrato del ácido (S)-glutámico τ -benciléster di-n-pentilamida, se obtiene un sólido amarillo. Pf = 92-94°C. [α_D] = -32,6°; c = 1,12 (cloroformo).

IR (KBr): 3243, 1731, 1634, 1619, 1560 cm^{-1} .

EM (termospray): 525 (M+1).

5 Ejemplo 10

Ester bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(R)-glutámico di-n-pentilamida.

10 Operando de manera idéntica al ejemplo 9 a partir del clorhidrato del ácido (R)-glutámico τ -bencil-
lester di-n-pentilamida, se obtiene un sólido amarillo. $[\alpha_D] = +32,5^\circ$; $c = 1,15$ (cloroformo).

EM (termospray): 525 (M+1).

15 Ejemplo 11

Acido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)glutámico di-n-pentilamida.

20 A una disolución del éster bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-glutámico di-n-
pentilamida (2,30 g, 4,38 mmol) en tetrahidrofurano:agua (1:1) (100 ml) se añade hidróxido de litio
hidratado (0,20 g, 4,76 mmol) y la mezcla resultante se mantiene en agitación a temperatura ambiente
durante 18 horas. Se acidifica con ácido acético y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se
seca y evapora y el residuo resultante se recrystaliza con una mezcla de éter etílico:éter de petróleo (2:1)
para dar 1,62 g (85 %) de un sólido microcristalino. Pf = 71-73°C.

25 IR (KBr): 3290, 1715, 1619, 1543, 1455 cm^{-1} .

EM (termospray): 435 (M+1).

30 Ejemplo 12

Acido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(S)-glutámico di-n-pentilamida.

35 Una suspensión de éster bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(S)-glutámico di-n-
pentilamida (1,84 g, 3,50 mmol) y Pd-C al 10 % (0,368 g) en etanol se mantienen bajo agitación en
atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 24 horas. Acabada la
reacción se elimina el catalizador por filtración, se evapora el disolvente y el residuo se recrystaliza en
éter:éter de petróleo (1:1) para dar 1,25 g (82 %) de un sólido microcristalino. Pf = 76-79°C. $[\alpha_D] =$
-12,1°, $c = 1,54$ (cloroformo).

40 IR (KBr): 3280, 1709, 1618, 1552, 1465 cm^{-1} .

EM (termospray): 435 (M+1).

45 Ejemplo 13

Acido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(R)-glutámico di-n-pentilamida.

50 Operando de forma idéntica al ejemplo 12 a partir del éster bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-
ilcarbonil)-(R)-glutámico di-n-pentilamida se obtiene un sólido microcristalino. $[\alpha_D] = +12,6^\circ$; $c = 1,65$
(cloroformo).

EM (termospray): 435 (M+1).

55 Ejemplo 14

N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)triptófano di-n-pentilamida.

60 Operando de manera idéntica al ejemplo 1 a partir del clorhidrato de (R,S)-triptófano di-n-pentilamida
(2,0 g, 5,27 mmol), cloruro del ácido tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico (0,97 g, 5,27 mmol) y trietilamina
(1,66 ml, 11,9 mmol) se obtienen, tras purificación por cromatografía en una columna de sílica, utilizando
una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:2) como eluyente, 1,86 g (72 %) de un sólido blanco. Pf =

71-74°C.

IR(KBr): 3345, 3240, 1638, 1621, 1534, 1442 cm^{-1}

EM (termospray): 492 (M+1)

Ejemplo 15

N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(S)-triptófano di-n-pentilamida.

Operando de manera idéntica al ejemplo 14 a partir del clorhidrato de (S)-triptófano di-n-pentilamida (3,0 g, 7,9 mmol), cloruro del ácido tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico (1,45 g, 7,9 mmol) y trietilamina (2,50 ml, 17,9 mmol) se obtienen, tras purificación por cromatografía en una columna de sílica, utilizando una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:2) como eluyente, 2,70 g (70 %) de un sólido blanco. Pf = 76-80°C. $[\alpha_D] = -22,7^\circ$; c = 1,0 (metanol).

IR (KBr): 3220, 1642, 1618, 1534, 1415 cm^{-1} .

EM (termospray): 492 (M+1).

Ejemplo 16

N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(R)-triptófano di-n-pentilamida.

Operando de manera idéntica al ejemplo 15 a partir del clorhidrato de (R)-triptófano di-n-pentilamida, cloruro del ácido tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico y trietilamina se obtienen, tras purificación por cromatografía en una columna de sílica, utilizando una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:2) como eluyente, un sólido blanco. $[\alpha_D] = +22,5^\circ$; c = 0,98 (metanol).

EM (termospray): 492 (M+1).

Actividad antagonista CCK

Se demuestra la actividad antagonista CCK de los productos objeto de la invención mediante los siguientes ensayos:

1. "Binding" al Receptor CCK-A (Páncreas de cobayo)

El método se ajusta al publicado por R. S. L. Chang y V. J. Lotti (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 4923-4926, 1986) con algunas modificaciones.

Los cobayos, machos, Dunkin-Hartley (200-350 g) se sacrifican por decapitación. El páncreas es diseccionado y tras eliminar el tejido graso se homogeniza en 50 volúmenes de tampón PIPES 10 mM, MgCl_2 30 mM, bacitracina 20 mg/100 ml e inhibidor de la tripsina 20mg/100 ml, pH 6,5 con un homogenizador Ultra-Turrax. El homogeneizado se centrifuga a 48.000 g durante 10 min. El pellet se resuspende en el mismo tampón y se repite la centrifugación. La resuspensión final se realiza en el mismo tampón a una razón de 500 ml/g de tejido original. El volumen final de incubación es de 1 ml: 10 μl de radioligando [^3H] CCK-8 a una concentración en el medio de 0,5 nM, 50 μl de tampón o de una solución de CCK-8 a una concentración final en el medio de 1 μM (binding no específico), 40 μl de tampón o droga competidora y 900 μl de preparación del receptor. Todos los ensayos se realizan por triplicado. La mezcla de reacción se incuba a 37°C durante 30 min. Se procede a parar la reacción por adición de 3 ml de tampón Tris-HCl 50 mM, albúmina bovina 0.1 mg/ml, pH 7.4, frío e inmediatamente se filtra en un aparato de filtración Harvester a través de filtros de fibra de vidrio GF/B de Whatman. Se efectúan tres lavados de 4 ml cada uno con el mismo tampón. El conteo de la radiactividad retenida en el filtro se lleva a cabo en un contador de centello líquido Rackbeta de Pharmacia previa adición de 10 ml de Cocktail de centelleo.

2. "Binding" al Receptor CCK-B (Corteza cerebral de cobayo)

El método se ajusta al publicado por R. S. L. Chang y V. J. Lotti (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 4923-4926, 1986) con algunas modificaciones.

Los cobayos, machos, Dunkin-Hartley (200-350 g) se sacrifican por decapitación. El cerebro es ex-

traído y se disecciona la corteza. Se homogeniza en 50 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 frío con un homogenizador Ultra-Turrax. El homogeneizado se centrifuga a 48.000 g durante 10 min. El pellet se resuspende en el mismo tampón y se repite la centrifugación. La resuspensión final se realiza en un tampón frío HEPES 10 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 1 mM, NaCl 130 mM y bacitracina 0,25 mg/ml, pH 6,5, a una razón de 80 ml/g de tejido original. El volumen final de incubación es de 1 ml: 10 μ l de radioligando [³H] CCK-8 a una concentración final en el medio de 0,5 nM, 50 μ l de tampón o de una solución de CCK-8 a una concentración final en el medio de 1 μ M (binding no específico). 40 μ l de tampón o droga competidora y 900 μ l de preparación del receptor. Todos los ensayos se realizan por triplicado. La mezcla de reacción se incuba a 25°C durante 60 min. Se procede a parar la reacción por adición de 3 ml de tampón Tris-HCl 50 mM, albúmina bovina 0,1 mg/ml, pH 7,4, frío e inmediatamente se filtra en un aparato de filtración Harvester a través de filtros de fibra de vidrio GF/B de Whatman. Se efectúan tres lavados de 4 ml cada uno con el mismo tampón. El conteo de la radiactividad retenida en el filtro se lleva a cabo en un contador de centello líquido Rackbeta de Pharmacia previa adición de 10 ml de Cocktail de centelleo.

Ejemplo	CCK-A IC-50 (nM)	CCK-B IC-50 (nM)	% Desp
1	0,68		65,9
2	0,23		
4	0,84	245,0	70,9
5	0,14		
7	45,0	> 1000	36,4
9	455,1	> 1000	27,3
12	456,7	> 1000	10,9
15	29,9	> 1000	45,4

Los productos de la invención son administrados mediante composiciones apropiadas a la naturaleza e importancia de la afección a tratar. La posología diaria en humana está comprendida entre 10 miligramos y dos gramos de producto que puede ser administrada en una o varias tomas. Las composiciones son preparadas bajo formas compatibles con la vía de administración utilizada, como por ejemplo los comprimidos, grageas, cápsulas, supositorios, disoluciones o suspensiones. Estas composiciones son preparadas mediante métodos conocidos y comprenden de 1 a 60 % en peso del principio activo (compuesto de fórmula I) y 40 a 99 % en peso de vehículo farmacéutico apropiado y compatible con el principio activo y la forma física de la composición utilizada. A título de ejemplo se muestra la fórmula de un comprimido que contiene un producto de la invención.

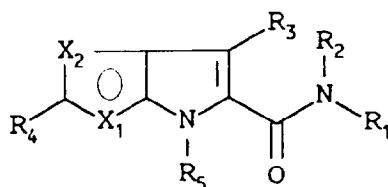
Comprimidos

Ejemplo 1:	50 a 200 mg
Polivinilpirrolidona:	4 mg
Carboximetilalmidón:	16 mg
Estearato magnésico:	6 mg
Lactosa:	264 a 137 mg
Celulosa:	160 a 137 mg

para un comprimido de 500 mg.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I):

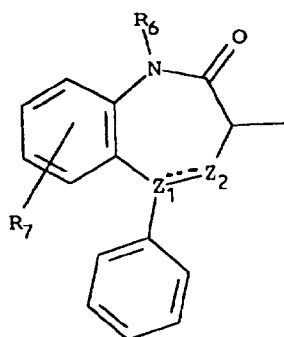


(I)

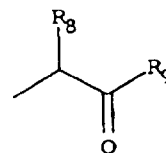
fórmula en la cual:

- X₁ y X₂ representan un átomo de carbono (C) o un átomo de azufre (S), siendo X₁ azufre cuando X₂ es carbono y siendo X₂ azufre cuando X₁ es carbono.

- R₁ representa:



o bien



- R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de C₁-C₆

- R₃ y R₄ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un radical alcoxilo, un radical ciano o un radical nitro.

- R₅ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de C₁-C₆, un radical arilo, un radical aralquilo, un radical alcoxicarbonilo, un radical fenilalquiloxicarbonilo, un radical alquil-sulfonilo, un radical fenilsulfonilo, un radical alquiloalquilo o un radical hidroxycarbonilalquilo.

- R₆ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de C₁-C₆, un radical hidroxycarbonilalquilo, un radical alcoxicarbonilo o un radical alcoxicarbonilalquilo.

- R₇ representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxilo o un átomo de halógeno.

- R₈ representa un grupo 3-indolilmetilo, un radical hidroxycarbonilalquilo o un radical benciloxicarbonilalquilo.

- R₉ representa un radical hidroxilo o un átomo de nitrógeno que puede estar unido a otros dos radicales R₁₀ y R₁₁.

- R₁₀ y R₁₁ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de C₁-C₆, preferentemente n-pentilo o un radical hidroxycarbonilalquilo.

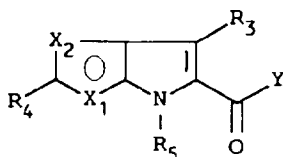
- Z₁ ----- Z₂ representa un radical $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{N}- \\ \diagdown \end{array}$ o un radical $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}-\text{C}=\text{O} \\ \diagdown \end{array}$;

2. Los compuestos incluidos en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, seleccionados entre el siguiente grupo:

- 2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[3,2-b] pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- (3S)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- (3R)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[2,3-b] pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- (3S)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[2,3-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- (3R)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[2,3-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 5-Fenil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-3-(tieno [3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona.
- Ester bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b] pirrol-5-ilcarbonil)-glutámico di-n-pentilamida.
- Ester bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b] pirrol-5-ilcarbonil)-(S)-glutámico di-n-pentilamida.
- Ester bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b] pirrol-5-ilcarbonil)-(R)-glutámico di-n-pentilamida.
- Acido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-glutámico di-n-pentilamida.
- Acido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(S) -glutámico di-n-pentilamida.
- Acido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(R) -glutámico di-n-pentilamida.
- N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-triptófano di-n-pentilamida.
- N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(S)-triptófano di-n-pentilamida.
- N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(R)-triptófano di-n-pentilamida.

3. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (I) según alguna de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** en lo consistente a efectuar la reacción entre:

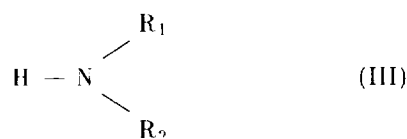
- un derivado de ácido carboxílico de fórmula general (II):



(II)

en la cual X₁, X₂, R₃, R₄ y R₅ tienen la significación indicada anteriormente, e Y es un átomo de halógeno, un grupo azido (-N₃), un grupo imidazol-1-ilo, un grupo O-CO -R₁₂, pudiendo R₁₂ ser un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo, preferentemente sustituido por uno o varios halógenos, o un grupo OR₁₃ donde R₁₃ representa un grupo aromático de uno o dos anillos sustituidos por uno o varios átomos de halógeno o radicales nitro, siendo preferentes los grupos 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, benzotriazol-1-ilo, o bien un grupo N-succinimida.

- con una amina racémica u ópticamente activa de fórmula general (III):



en la cual R_1 y R_2 tienen la significación indicada anteriormente.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** en que la reacción se efectúa en un disolvente orgánico anhidro o hidratado, como por ejemplo un hidrocarburo clorado tal como el diclorometano o el cloroformo, un éter lineal o cíclico como el 1,2 -dimetoxietano, el tetrahidrofurano o el dioxano, un disolvente polar aprótico tal como la piridina, el dimetilsulfóxido o la dimetilformamida o sus mezclas.

5. Procedimiento según alguna de las reivindicaciones 3 ó 4, **caracterizado** en que Y es:

- un halógeno, preferentemente un átomo de cloro,

- un grupo azido ($-\text{N}_3$),

- un grupo imidazol-1-ilo,

- un grupo $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_{12}$ en el cual R_{12} tiene la significación indicada anteriormente,

- un grupo de fórmula $-\text{O}-\text{R}_{13}$ en la cual R_{13} tiene la significación indicada anteriormente, siendo preferentes los grupos 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, benzotriazol-1-ilo y la N-succinimida.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** en que los grupos $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_{12}$ y $\text{O}-\text{R}_{13}$ son preparados por reacción de un ácido carboxílico de fórmula general (II) en la cual X_1 , X_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen la significación indicada anteriormente siendo Y un grupo hidroxilo, con el 1-hidroxibenzotriazol o la N-hidroxisuccinimida, respectivamente, en presencia de una carbodiimida como por ejemplo la dicitclohexilcarbodiimida, la diisopropilcarbodiimida o la 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida.

7. Compuesto de fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, para su utilización como medicamentos, en particular como medicamentos destinados al tratamiento de las disfunciones de la secreción gástrica, de la regulación del apetito, de la motilidad gastrointestinal, de la secreción pancreática, de los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico, así como en el tratamiento con morfina y otros opiáceos analgésicos.

8. Composiciones farmacéuticas, **caracterizadas** por el hecho de contener, además de un excipiente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según alguna de las reivindicaciones 1 ó 2.

9. Utilización de compuestos de fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente aceptables según alguna de las reivindicaciones 1 ó 2, para la fabricación de medicamentos, en particular para la fabricación de agentes destinados al tratamiento de las disfunciones de la secreción gástrica, de la regulación del apetito, de la motilidad gastrointestinal, de la secreción pancreática, de los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico, así como en el tratamiento con morfina y otros opiáceos analgésicos.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ ES 2 081 747

⑫ N.º solicitud: 9301917

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 07.09.93

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁶: C07D 495/04, A61K 31/40, 31/55 // C07D 243/24, 243/12, 209/20,
(C07D 495/04, 209:00, 333:00)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US-3706810-A (BRABANDER, H.J. et al.) 19.12.72 * Todo el documento *	1-9
A	EP-252809-A (SYNTHELABO) 13.01.88 * Página 2, líneas 5,6,10; página 6; reivindicaciones *	1-9

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe 29.01.96	Examinador H. Aylagas Cancio	Página 1/1
--	---------------------------------	---------------